

es 99/327

REC'D 23 NOV 1999

WIPO PCT

OFICINA ESPAÑOLA

de

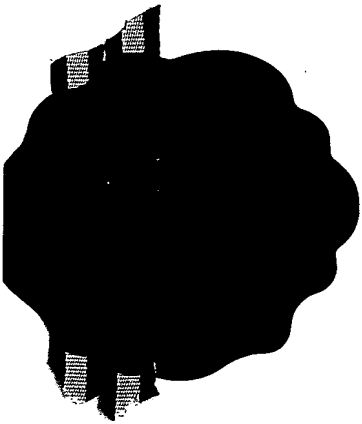
4

PATENTES y MARCAS

**CERTIFICADO OFICIAL**

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta de la solicitud de PATENTE de INVENCION número 9802222, presentada en este Organismo, con fecha 16 de Octubre de 1998.

Madrid, 5 de noviembre de 1999



**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

El Director del Departamento de Patentes  
e Información Tecnológica.

P.D.



M. MADRUGA





OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y  
MARCAS

INSTANCIA DE SOLICITUD DE:

☒ PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD

(1) <input type="checkbox"/> SOLICITUD DE ADICION <input type="checkbox"/> SOLICITUD DIVISIONAL <input type="checkbox"/> CAMBIO DE MODALIDAD <input type="checkbox"/> TRANSFORMACION SOLICITUD EUROPEA	(2) EXPED. PRINCIPAL O DE ORIGEN MODALIDAD ..... NUMERO SOLICITUD ..... FECHA SOLICITUD ..... MODALIDAD ..... NUMERO SOLICITUD ..... FECHA SOLICITUD .....	(3) LUGAR DE PRESENTACION CODIGO BARCELONA [0, 8]
--	--	--

(4) SOLICITANTE(S)	APELLIDOS O DENOMINACION JURIDICA	NOMBRE	DNI
	J. URIACH & CIA S.A.		A-08013336

(5) DATOS DEL PRIMER SOLICITANTE	
DOMICILIO ..... DECANO BAHÍ, 59-67 .....	TELEFONO [.....]
LOCALIDAD ..... BARCELONA .....	CODIGO POSTAL [08026, ..]
PROVINCIA .....	CODIGO PAIS [ES]
PAIS RESIDENCIA ..... ESPAÑA .....	CODIGO NACION [ES]
NACIONALIDAD ..... ESPAÑOLA .....	

(6) INVENTOR(ES)	(7) <input type="checkbox"/> EL SOLICITANTE ES EL INVENTOR <input checked="" type="checkbox"/> EL SOLICITANTE NO ES EL INVENTOR O UNICO INVENTOR	(8) MODO DE OBTENCION DEL DERECHO <input checked="" type="checkbox"/> INVENC. LABORAL <input type="checkbox"/> CONTRATO <input type="checkbox"/> SUCESION	
APELLIDOS	NOMBRE	NACIONALIDAD	COD. NACION
GONZALEZ	CONCEPCION	ESPAÑOLA	ES
ALMANSA	CARMEN	ESPAÑOLA	ES
TORRES	CARMEN	ESPAÑOLA	ES

(9) TITULO DE LA INVENCION
"NUEVOS IMIDAZOLES CON ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA"

(10) INVENCION REFERENTE A PROCEDIMIENTO MICROBIOLOGICO SEGUN ART. 25.2 L.P.	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
--	---

(11) EXPOSICIONES OFICIALES
LUGAR ..... FECHA .....

(12) DECLARACIONES DE PRIORIDAD			
PAIS DE ORIGEN	COD PAIS	NUMERO	FECHA

(13) EL SOLICITANTE SE ACOGE A LA EXENCION DE PAGO DE TASAS PREVISTA EN EL ART. 162 L.P.	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
--	---

(14) REPRESENTANTE	APELLIDOS	NOMBRE	CODIGO
	ISERN JARA	JAIME	[3751, ..]
DOMICILIO	LOCALIDAD	PROVINCIA	COD. POSTAL
AVD PAU CASALS, 22	BARCELONA	BARCELONA	[08021, ..]

(15) RELACION DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN	FIRMA DEL FUNCIONARIO
<input checked="" type="checkbox"/> DESCRIPCION. N.º DE PAGINAS... 27 <input checked="" type="checkbox"/> REIVINDICACIONES. N.º DE PAGINAS... 5 <input type="checkbox"/> DIBUJOS. N.º DE PAGINAS... <input checked="" type="checkbox"/> RESUMEN <input type="checkbox"/> DOCUMENTO DE PRIORIDAD <input type="checkbox"/> TRADUCCION DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD	FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE
<input checked="" type="checkbox"/> DOCUMENTO DE REPRESENTACION <input type="checkbox"/> PRUEBAS <input checked="" type="checkbox"/> JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASAS <input type="checkbox"/> HOJA DE INFORMACIONES COMPLEMENTARIAS <input type="checkbox"/> OTROS	

(16) NOTIFICACION DE PAGO DE LA TASA DE CONCESION
Se le notifica que esta solicitud se considerará retirada si no procede al pago de la tasa de concesión; para el pago de esta tasa dispone de tres meses a contar desde la publicación del anuncio de la concesión en el BOPI, más los diez días que establece el art. 81 del R.D. 10-10-86.

ILMO. SR. DIRECTOR DE LA OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS



# PATENTE

## RESUMEN Y GRAFICO

NUM. DE SOLICITUD

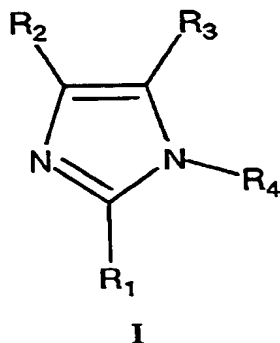
19802222

FECHA DE PRESENTACION

16 OCT. 1998

RESUMEN (Máx. 150 palabras)

Nuevos imidazoles con actividad antiinflamatoria. Compuestos de fórmula I y sus sales y solvatos, en donde  $R_1$  y  $R_2$  representan independientemente hidrógeno,  $C_{1-8}$  alquilo,  $C_{2-8}$  alquenoilo,  $C_{2-8}$  alquinilo, halógeno,  $C_{1-8}$  haloalquilo, ciano, nitro,  $R_5OC_{0-8}$  alquilo,  $R_5SC_{0-8}$  alquilo,  $-NR_5R_6$ ,  $-NR_5COR_7$ ,  $-COR_5$ ,  $-COOR_5$  ó aril $C_{1-8}$  alquilo; uno de  $R_3$  y  $R_4$  representa arilo o heteroarilo sustituido por un grupo  $-SO_2R_7$  ó  $-SO_2NR_5R_8$ , y el otro representa arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos elegidos independientemente de entre halógeno,  $C_{1-8}$  alquilo,  $C_{1-8}$  haloalquilo,  $R_5OC_{0-8}$  alquilo,  $R_5SC_{0-8}$  alquilo, ciano, nitro,  $-NR_5R_6$ ,  $-NR_5SO_2R_7$ ,  $-SO_2R_7$ ,  $-SO_2NR_5R_8$ , ó  $-CONR_5R_6$ ;  $R_5$  y  $R_6$  representan independientemente hidrógeno,  $C_{1-8}$  alquilo, o aril $C_{0-8}$  alquilo;  $R_7$  representa  $C_{1-8}$  alquilo ó  $C_{1-8}$  haloalquilo;  $R_8$  representa hidrógeno,  $C_{1-8}$  alquilo, aril $C_{1-8}$  alquilo,  $-COR_9$  ó  $-COOR_9$ ; y  $R_9$  representa  $C_{1-8}$  alquilo. Dichos compuestos son útiles como antiinflamatorios.

GRAFICO



(31) NUMERO

DATOS DE PRIORIDAD

(32) FECHA

(33) PAIS

A1

(12) PATENTE DE INVENCION

(21) NUMERO DE SOLICITUD

(22) FECHA DE PRESENTACION

P 9 8 0 2 2 2 2

 16 OCT. 1993  
 CIDEM  
 Prove. ca. 339 - 08037-Barcelona

(71) SOLICITANTE(S)

J. URIACH &amp; CIA S.A.

DOMICILIO

DECANO BAHÍ, 59-67 08026 BARCELONA

NACIONALIDAD

(72) INVENTOR(ES)

CARMEN ALMANSA, CARMEN TORRES, CONCEPCION GONZALEZ

(73) TITULAR(ES)

(11) N.º DE PUBLICACION

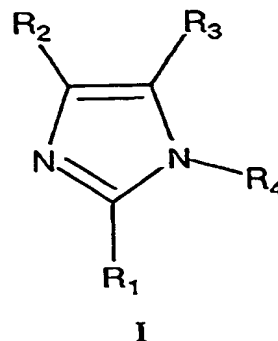
(45) FECHA DE PUBLICACION

 (62) PATENTE DE LA QUE ES  
 DIVISIONARIA

GRAFICO (SOLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)

(51) Int. Cl.

(54) TITULO

 "NUEVOS IMIDAZOLES CON ACTIVIDAD  
 ANTIINFLAMATORIA"


(57) RESUMEN (APORTACION VOLUNTARIA, SIN VALOR JURIDICO)

Nuevos imidazoles con actividad antiinflamatoria. Compuestos de fórmula I y sus sales y solvatos, en donde  $R_1$  y  $R_2$  representan independientemente hidrógeno,  $C_{1-8}$  alquilo,  $C_{2-8}$  alquenilo,  $C_{2-8}$  alquinilo, halógeno,  $C_{1-8}$  haloalquilo, ciano, nitro,  $R_5OC_{0-8}$  alquilo,  $R_5SC_{0-8}$  alquilo,  $-NR_5R_6$ ,  $-NR_5COR_7$ ,  $-COR_5$ ,  $-COOR_5$  ó aril $C_{1-8}$  alquilo; uno de  $R_3$  y  $R_4$  representa arilo o heteroarilo sustituido por un grupo  $-SO_2R_7$  ó  $-SO_2NR_5R_8$ , y el otro representa arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos elegidos independientemente de entre halógeno,  $C_{1-8}$  alquilo,  $C_{1-8}$  haloalquilo,  $R_5OC_{0-8}$  alquilo,  $R_5SC_{0-8}$  alquilo, ciano, nitro,  $-NR_5R_6$ ,  $-NR_5SO_2R_7$ ,  $-SO_2R_7$ ,  $-SO_2NR_5R_8$ , ó  $-CONR_5R_6$ ;  $R_5$  y  $R_6$  representan independientemente hidrógeno,  $C_{1-8}$  alquilo, o aril $C_{0-8}$  alquilo;  $R_7$  representa  $C_{1-8}$  alquilo ó  $C_{1-8}$  haloalquilo;  $R_8$  representa hidrógeno,  $C_{1-8}$  alquilo, aril $C_{1-8}$  alquilo,  $-COR_9$  ó  $-COOR_9$ ; y  $R_9$  representa  $C_{1-8}$  alquilo. Dichos compuestos son útiles como antiinflamatorios.

## Nuevos imidazoles con actividad antiinflamatoria.

### Sector de la técnica al que se refiere la invención.

La presente invención se refiere a una nueva serie de imidazoles con actividad antiinflamatoria, así como a un procedimiento para su preparación, a  
5 las composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y a su uso en medicina.

### Estado de la técnica relativo a la invención.

En muchos procesos inflamatorios, tanto agudos como crónicos, intervienen sustancias derivadas del metabolismo del ácido araquidónico.  
10 Estas forman una gran familia de compuestos de naturaleza lipídica que son el resultado de la acción de una serie de enzimas que forman lo que se denomina la cascada del ácido araquidónico. La más importante desde el punto de vista de uso terapéutico es la prostaglandina G/H sintasa (PGHS), también llamada  
15 ciclooxigenasa (COX), que cataliza la formación de sustancias vasoactivas e inflamatorias como las prostaglandinas (PGE<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>), prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) y el tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>).

La inhibición de la ciclooxigenasa (COX) es el mecanismo de acción responsable del efecto de la gran mayoría de fármacos antiinflamatorios que  
están en el mercado (antiinflamatorios no esteroideos, AINEs). Dicha  
20 inhibición reduce también los niveles de prostaglandinas a nivel gástrico, lo cual, teniendo en cuenta el papel protector de la mucosa gástrica que desempeñan dichas moléculas, ha sido correlacionado con los comúnmente  
descritos efectos gástricos de los AINEs.

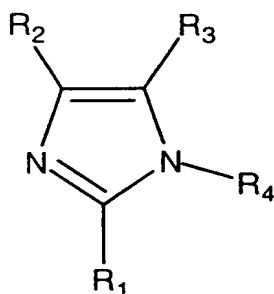
A principios de los años 90 fueron descritas dos isoformas de la  
25 ciclooxigenasa, la COX-1 y la COX-2. La COX-1 es la isoforma constitutiva, presente en gran número de tejidos, pero preferentemente en el estómago, riñón y plaquetas. Su inhibición es responsable de los efectos gástricos y renales de los AINEs. Por otra parte, la COX-2 es una isoforma inducible, que se expresa  
30 como consecuencia de un estímulo inflamatorio o mitógeno en una gran variedad de tejidos como macrófagos, condrocitos, fibroblastos y células endoteliales.

El descubrimiento del isoenzima inducible de la PGHS (PGHS<sub>2</sub> ó COX-2)

ha permitido la síntesis de inhibidores selectivos de la COX-2 que presumiblemente mejoran la tolerabilidad gástrica de estos fármacos, ya que al inhibir en menor medida la forma constitutiva presente en el estómago, reducen la potencia ulcerogénica (uno de los efectos secundarios más característicos de los inhibidores no selectivos). La presente invención describe nuevos inhibidores de la ciclooxigenasa con selectividad por la forma 2 (COX-2).

### Explicación de la invención.

Son objeto de la presente invención los nuevos compuestos de fórmula general I:



I

donde:

- $R_1$  y  $R_2$  representan independientemente hidrógeno,  $C_{1-8}$  alquilo,  $C_{2-8}$  alquenilo,  $C_{2-8}$  alquinilo, halógeno,  $C_{1-8}$  haloalquilo, ciano, nitro,  $R_5OC_{0-8}$  alquilo,  $R_5SC_{0-8}$  alquilo,  $-NR_5R_6$ ,  $-NR_5COR_7$ ,  $-COR_5$ ,  $-COOR_5$  ó aril $C_{1-8}$  alquilo (donde el grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos elegidos de entre  $C_{1-8}$  alquilo, halógeno,  $C_{1-8}$  haloalquilo, ciano, nitro,  $R_5OC_{0-8}$  alquilo,  $R_5SC_{0-8}$  alquilo,  $-NR_5R_6$ ,  $-NR_5COR_7$ ,  $-COR_5$ , ó  $-COOR_5$ );
- uno de  $R_3$  y  $R_4$  representa arilo o heteroarilo sustituido por un grupo  $-SO_2R_7$  ó  $-SO_2NR_5R_8$ , y el otro representa arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos elegidos independientemente de entre halógeno,  $C_{1-8}$  alquilo,  $C_{1-8}$  haloalquilo,  $R_5OC_{0-8}$  alquilo,  $R_5SC_{0-8}$  alquilo, ciano, nitro,  $-NR_5R_6$ ,  $-NR_5SO_2R_7$ ,  $-SO_2R_7$ ,  $-SO_2NR_5R_8$ , ó  $-CONR_5R_6$ ;
- $R_5$  y  $R_6$  representan independientemente hidrógeno,  $C_{1-8}$  alquilo, o aril $C_{0-8}$  alquilo (donde el grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos elegidos de entre  $C_{1-8}$  alquilo, halógeno,  $C_{1-8}$  haloalquilo, ciano,

nitro,  $R_5OC_{0-8}$  alquilo,  $R_5SC_{0-8}$  alquilo,  $-NR_5R_6$ ,  $-NR_5COR_7$ ,  $-COR_5$ , ó  $-COOR_5$ );

$R_7$  representa  $C_{1-8}$  alquilo ó  $C_{1-8}$  haloalquilo;

$R_8$  representa hidrógeno,  $C_{1-8}$  alquilo, aril $C_{1-8}$  alquilo (donde el grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos elegidos de entre

5  $C_{1-8}$  alquilo, halógeno,  $C_{1-8}$  haloalquilo, ciano, nitro,  $R_5OC_{0-8}$  alquilo,  $R_5SC_{0-8}$  alquilo,  $-NR_5R_6$ ,  $-NR_5COR_7$ ,  $-COR_5$ , ó  $-COOR_5$ ),  $-COR_9$  ó  $-COOR_9$ ;

$R_9$  representa  $C_{1-8}$  alquilo;

arilo en las definiciones anteriores representa fenilo o naftilo; y

10 heteroarilo en las definiciones anteriores representa piridina, pirazina, pirimidina ó piridazina, que pueden estar opcionalmente fusionadas a un anillo de benceno.

Se incluyen también en la presente invención las sales de adición de los compuestos de la invención así como sus solvatos.

Algunos compuestos de fórmula I pueden poseer centros quirales, los  
15 cuales pueden dar lugar a diversos estereoisómeros. Son objeto de la presente invención cada uno de los estereoisómeros individuales así como sus mezclas. Asimismo, algunos de los compuestos de la presente invención pueden presentar isomería cis/trans. Son objeto de la presente invención cada uno de los isómeros geométricos así como sus mezclas.

20 Son también objeto de la presente invención las composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo mezclado con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

25 Es también objeto de la presente invención el uso de un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en la manufactura de un medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedades mediadas por la ciclooxigenasa, especialmente la ciclooxigenasa-2.

30 Es también objeto de la presente invención el uso de un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de la inflamación, dolor y fiebre.

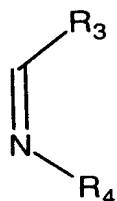
Es también objeto de la presente invención el uso de un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en la manufactura de un medicamento para inhibir la contracción de la musculatura lisa inducida por prostanoides.

5 Es también objeto de la presente invención el uso de un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en la manufactura de un medicamento para el tratamiento o prevención del cáncer de colon.

10 Es también objeto de la presente invención el uso de un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en la manufactura de un medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer y la demencia.

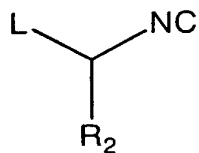
15 Otro objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula I, caracterizado porque comprende:

(a) cuando en un compuesto de fórmula I  $R_1$  representa hidrógeno, hacer reaccionar una imina de fórmula II



II

20 donde  $R_3$  y  $R_4$  tienen el significado descrito anteriormente, con un isocianuro de fórmula III



III

donde  $R_2$  tiene el significado anteriormente descrito y L representa un buen

grupo saliente como un grupo tosilo o 1H-benzotriazol-1-ilo; ó

(b) cuando en un compuesto de fórmula I uno de R<sub>3</sub> o R<sub>4</sub> representa arilo o heteroarilo sustituido por un grupo -SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, oxidar el correspondiente tioéter VI, es decir un compuesto análogo a I pero con un grupo -SR<sub>7</sub> en lugar de -SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub> con un agente oxidante adecuado; o

(c) cuando en un compuesto de fórmula I uno de R<sub>3</sub> o R<sub>4</sub> representa arilo o heteroarilo sustituido por un grupo -SO<sub>2</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>8</sub>, hacer reaccionar el correspondiente compuesto análogo a I pero con un grupo -SO<sub>2</sub>Na en lugar de -SO<sub>2</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>8</sub> con ácido hidroxilamino-O-sulfónico para dar un grupo -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> o bien con cloruro de tionilo seguido de reacción con una amina HNR<sub>5</sub>R<sub>8</sub> para dar un grupo -SO<sub>2</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>8</sub>; ó

(d) cuando en un compuesto de fórmula I uno de R<sub>3</sub> o R<sub>4</sub> representa arilo o heteroarilo sustituido por un grupo -SO<sub>2</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>8</sub>, hacer reaccionar el correspondiente compuesto análogo a I pero con un grupo -SO<sub>2</sub>Cl en lugar de -SO<sub>2</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>8</sub> con una amina HNR<sub>5</sub>R<sub>8</sub>; ó

(e) transformar, en una o varias etapas, un compuesto de fórmula I en otro compuesto de fórmula I; y

(f) si se desea, después de las etapas anteriores, hacer reaccionar un compuesto de fórmula I con un ácido para dar la correspondiente sal de adición.

En las definiciones anteriores, el término C<sub>1-8</sub> alquilo, como grupo o parte de un grupo, significa un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 8 átomos de carbono. Ejemplos incluyen entre otros los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo y octilo. Un grupo C<sub>0-8</sub> alquilo significa que adicionalmente el grupo alquilo puede estar ausente (es decir, que está presente un enlace covalente).

Un grupo C<sub>2-8</sub> alquenilo significa una cadena alquímica lineal o ramificada que contiene de 2 a 8 átomos de carbono y que además contiene uno o más dobles enlaces. Ejemplos incluyen entre otros los grupos etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1,3-butadienilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 6-heptenilo ó 7-octenilo.

Un grupo  $C_{2-8}$  alquinilo significa una cadena alquímica lineal o ramificada que contiene de 2 a 8 átomos de carbono y que además contiene uno o más triples enlaces. Ejemplos incluyen etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, 6-heptinilo ó 7-octinilo.

Un radical halógeno o su abreviatura halo significa fluoro, cloro, bromo o iodo.

Un grupo  $C_{1-8}$  haloalquilo significa un grupo resultante de la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno de un grupo  $C_{1-8}$  alquilo por uno o más átomos de halógeno (es decir, fluoro, cloro, bromo o iodo), que pueden ser iguales o diferentes. Ejemplos incluyen trifluorometilo, fluorometilo, 1-cloroetilo, 2-cloroetilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2-bromoetilo, 2-iodoetilo, pentafluoroetilo, 3-fluoropropilo, 3-cloropropilo, 2,2,3,3-tetrafluoropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, heptafluoropropilo, 4-fluorobutilo, nonafluorobutilo, 5-fluoropentilo, 6-fluorohexilo, 7-fluoroheptilo y 8-fluorooctilo.

Un grupo  $arilC_{1-8}$  alquilo significa un grupo resultante de la sustitución de un átomo de hidrógeno de un grupo  $C_{1-8}$  alquilo por un grupo arilo como los definidos anteriormente, es decir fenilo o naftilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos según se ha descrito anteriormente. Ejemplos incluyen entre otros los grupos bencilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 2-fenilpropilo, 1-fenilpropilo, 4-fenilbutilo, 3-fenilbutilo, 2-fenilbutilo, 1-fenilbutilo, 5-fenilpentilo, 6-fenilhexilo, 7-fenilheptilo y 8-feniloctilo, donde el grupo fenilo puede estar opcionalmente sustituido. Un grupo  $arilC_{0-8}$  alquilo incluye adicionalmente un grupo arilo, es decir fenilo y naftilo, cuando el grupo alquilo está ausente (es decir, cuando es  $C_0$  alquilo).

En la definición de  $R_3$  y  $R_4$  el término arilo significa fenilo o naftilo. El término heteroarilo en la definición de  $R_3$  y  $R_4$  significa un anillo de piridina, pirazina, pirimidina ó piridazina, que pueden estar opcionalmente fusionados a un anillo de benceno, dando lugar así a un anillo de quinolina, isoquinolina, quinoxalina, quinazolina, ftalazina, o cinolina. El grupo heteroarilo puede hallarse unido al resto de la molécula de fórmula I a través de cualquier átomo

de carbono en cualquiera de los anillos (en el caso de que contenga un anillo de benceno fusionado).

Como ya se ha mencionado anteriormente, uno de  $R_3$  o  $R_4$  representa arilo o heteroarilo sustituido por un grupo  $-\text{SO}_2\text{R}_7$  ó  $-\text{SO}_2\text{NR}_5\text{R}_8$ , y el otro  
 5 representa arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más, preferiblemente de uno a tres, grupos elegidos independientemente de entre halógeno,  $\text{C}_{1-8}$  alquilo,  $\text{C}_{1-8}$  haloalquilo,  $\text{R}_5\text{OC}_{0-8}$  alquilo,  $\text{R}_5\text{SC}_{0-8}$  alquilo, ciano, nitro,  $-\text{NR}_5\text{R}_6$ ,  $-\text{NR}_5\text{SO}_2\text{R}_7$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}_7$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}_5\text{R}_8$ , ó  $-\text{CONR}_5\text{R}_6$ . Los  
 10 sustituyentes pueden hallarse en cualquier posición disponible del grupo arilo o heteroarilo, aunque cuando exista un sólo sustituyente éste se halla preferiblemente en posición 4 o *para* respecto del enlace que une el grupo arilo o heteroarilo al resto de la molécula.

Aunque la presente invención incluye todos los compuestos arriba mencionados, son preferidos aquellos compuestos de fórmula I donde:

15 uno de  $R_3$  y  $R_4$  representa arilo o heteroarilo sustituido por un grupo  $-\text{SO}_2\text{R}_7$  ó  $-\text{SO}_2\text{NR}_5\text{R}_8$  y el otro representa arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido por uno más grupos elegidos independientemente de entre halógeno,  $\text{C}_{1-8}$  alquilo o  $\text{C}_{1-8}$  haloalquilo;

y  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$ ,  $R_7$  y  $R_8$  tienen el significado anteriormente descrito.

20 Son más preferidos aquellos compuestos de fórmula I donde:

uno de  $R_3$  y  $R_4$  representa fenilo sustituido por un grupo  $-\text{SO}_2\text{R}_7$  ó  $-\text{SO}_2\text{NR}_5\text{R}_8$  y el otro representa fenilo sustituido por uno o más grupos elegidos independientemente de entre halógeno,  $\text{C}_{1-8}$  alquilo ó  $\text{C}_{1-8}$  haloalquilo;

25 y  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$ ,  $R_7$  y  $R_8$  tienen el significado anteriormente descrito.

Los compuestos de la presente invención contienen uno o más  
 30 nitrógenos básicos y por tanto pueden formar sales con ácidos orgánicos e inorgánicos, que forman también parte de la presente invención. No hay limitación en la naturaleza de dichas sales, en el supuesto de que cuando se  
 30 usen con fines terapéuticos sean farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de dichas sales incluyen sales con ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido iodhídrico, ácido nítrico, ácido perclórico, ácido sulfúrico o

ácido fosfórico; y sales con ácidos orgánicos, como ácido metansulfónico, ácido trifluorometansulfónico, ácido etansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido *p*-toluensulfónico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido acético ó ácido maleico, entre otros. Las sales se pueden preparar por tratamiento del compuesto de  
5 fórmula I con una cantidad suficiente del ácido deseado para dar la sal de una forma convencional. Los compuestos de fórmula I y sus sales difieren en ciertas propiedades físicas, como la solubilidad, pero son equivalentes a efectos de la invención.

Algunos compuestos de la presente invención pueden existir en forma  
10 solvatada, incluyendo formas hidratadas. En general las formas solvatadas, con disolventes farmacéuticamente aceptables como el agua, etanol y similares, son equivalentes a la forma no solvatada a efectos de la invención.

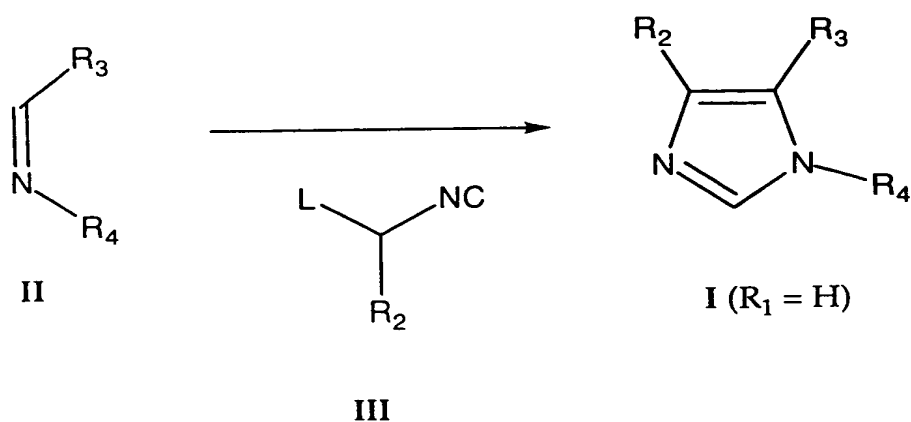
Algunos compuestos de la presente invención pueden existir en forma de varios diastereoisómeros y/o varios isómeros ópticos. Los  
15 diastereoisómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales como la cromatografía o la cristalización fraccionada. Los isómeros ópticos pueden ser resueltos mediante el uso de técnicas convencionales de resolución óptica, para dar los isómeros ópticamente puros. Esta resolución puede realizarse sobre los intermedios de síntesis que sean quirales o bien sobre los productos de fórmula  
20 general I. Los isómeros ópticamente puros también pueden ser obtenidos individualmente empleando síntesis enantioespecíficas. La presente invención cubre tanto los isómeros individuales como las mezclas (por ejemplo mezclas racémicas), tanto si se obtienen por síntesis como mezclándolos físicamente.

Asimismo, algunos de los compuestos de la presente invención pueden  
25 presentar isomería *cis/trans*. La presente invención incluye cada uno de los isómeros geométricos así como sus mezclas.

Es también un objeto de la presente invención proporcionar un  
procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula I. Como será  
evidente para un experto en la materia, el método preciso utilizado para la  
30 preparación de un compuesto dado puede variar en función de su estructura química. Asimismo, en la mayoría de los procedimientos que se detallan a continuación puede ser necesario o conveniente proteger los grupos reactivos

o lábiles mediante grupos protectores convencionales. Tanto la naturaleza de dichos grupos protectores como los procedimientos para su introducción y eliminación son bien conocidos y forman parte del estado de la técnica (véase por ejemplo Greene T.W., "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, New York, 1981).

Los compuestos de fórmula I donde  $R_1$  representa hidrógeno se obtienen en general mediante reacción de una imina de fórmula II con un isocianuro de fórmula III, según se muestra en el siguiente esquema:



10

donde  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  tienen el significado anteriormente descrito, y L representa un buen grupo saliente como un grupo tosilo o 1H-benzotriazol-1-ilo.

Esta reacción se lleva a cabo en presencia de una base como  $K_2CO_3$  en el seno de un disolvente adecuado como mezclas metanol-dimetoxietano, y calentando, preferiblemente a reflujo.

15

Los isocianuros de fórmula III donde  $R_2$  representa hidrógeno como el tosilmethylisocianuro y el 1H-benzotriazol-1-ilmethylisocianuro son comerciales. Los isocianuros III donde  $R_2$  es  $C_{1-8}$  alquilo,  $C_{2-8}$  alquenilo,  $C_{2-8}$  alquinilo,  $C_{1-8}$  haloalquilo ó  $ArC_{1-8}$  alquilo se pueden preparar a partir del tosilmethylisocianuro y del 1H-benzotriazol-1-ilmethylisocianuro por ejemplo por alquilación con un agente alquilante  $X-R_2$ , donde X es halógeno, en presencia de una base como NaOH en presencia de un agente de transferencia de fase como  $CINBnEt_3$  en el seno de un disolvente adecuado como el diclorometano o con una base como  $Bu^tOK$  en tetrahydrofurano.

20

Las iminas de fórmula II se pueden preparar por condensación de un aldehído de fórmula  $R_3\text{-CHO}$  (IV) con una amina de fórmula  $R_4\text{-NH}_2$  (V) calentando a reflujo en el seno de un disolvente adecuado como benceno o tolueno en un Dean Stark.

- 5 Un compuesto de fórmula I donde uno de  $R_3$  o  $R_4$  representa arilo o heteroarilo sustituido por un grupo  $-\text{SO}_2\text{R}_7$  se puede preparar también a partir del correspondiente tioéter VI, es decir un compuesto análogo a I pero con un grupo  $-\text{SR}_7$  en lugar de  $-\text{SO}_2\text{R}_7$ , por oxidación con un agente oxidante adecuado como el ácido *m*-cloroperbenzoico, el monoperoxiftalato de magnesio o el  
10 Oxone® en el seno de un disolvente adecuado como un hidrocarburo halogenado, por ejemplo diclorometano.

- Un compuesto de fórmula I donde uno de  $R_3$  o  $R_4$  representa arilo o heteroarilo sustituido por un grupo  $-\text{SO}_2\text{NR}_5\text{R}_8$  se puede preparar también a partir del correspondiente metilsulfóxido VII, es decir un compuesto análogo a  
15 I pero con un grupo  $-\text{SOCH}_3$  en lugar de  $-\text{SO}_2\text{R}_7$  mediante un proceso que implica tratamiento con anhídrido acético para dar el correspondiente acetoximetiltio derivado ( $-\text{SCH}_2\text{OAc}$ ), que se oxida con un agente oxidante adecuado como el monoperoxiftalato de magnesio para dar el derivado  $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{OAc}$ , el cual se transforma en un grupo  $-\text{SO}_2\text{Na}$  mediante tratamiento  
20 con una base, por ejemplo hidróxido sódico, y finalmente se convierte en un grupo  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$  mediante reacción con por ejemplo el ácido hidroxilamino-O-sulfónico o en un grupo  $-\text{SO}_2\text{NR}_5\text{R}_8$  mediante cloración con cloruro de tionilo seguida de reacción con la correspondiente amina  $\text{HNR}_5\text{R}_8$ .

- Los compuestos VI y VII se pueden preparar siguiendo el mismo  
25 método general descrito arriba para preparar compuestos de fórmula I pero partiendo de compuestos II que contengan un grupo  $-\text{SR}_7$  ó  $-\text{SOCH}_3$  en lugar de  $\text{SO}_2\text{R}_7$  ó  $-\text{SO}_2\text{NR}_5\text{R}_8$ , respectivamente. Los derivados VII también se pueden preparar a partir de VI donde  $\text{R}_7 = \text{CH}_3$  por oxidación con un agente oxidante adecuado.

- 30 Algunos compuestos de fórmula I pueden obtenerse también por interconversión a partir de otro compuesto de fórmula I, en una o varias etapas, utilizando reacciones habituales en química orgánica.

Así, por ejemplo, puede transformarse un sustituyente  $R_1$  y/o  $R_2$  en otros grupos  $R_1$  y/o  $R_2$ , generando de este modo nuevos compuestos de fórmula I.

Los compuestos de fórmula I donde  $R_1$  y  $R_2$  son distintos de hidrógeno se pueden preparar a partir del correspondiente compuesto I donde  $R_1$  y  $R_2$  representan hidrógeno mediante reacciones convencionales, ampliamente utilizadas en química orgánica. Ejemplos de las mismas incluyen: el tratamiento con una base como butil litio para generar un anión preferentemente en posición 2 del imidazol, que reaccionará con un reactivo electrófilo tal como un agente alquilante adecuado, un agente acilante adecuado (para dar un compuesto I donde  $R_1 = -COR_5$ ), tosicianuro (para dar un compuesto I donde  $R_1 = \text{ciano}$ ), un halógeno o hipoclorito de *tert*-butilo (para dar un compuesto I donde  $R_1 = \text{halógeno}$ ), o dimetilformamida (para dar un compuesto I donde  $R_1 = \text{CHO}$ ); la halogenación mediante tratamiento con un reactivo adecuado como  $\text{Br}_2$  o bien una N-halosuccinimida, que tendrá lugar preferentemente en posición 4 del imidazol (para dar un compuesto I donde  $R_2 = \text{halógeno}$ ) y utilizando 2 equivalentes de dicho reactivo conducirá al derivado 2,4-disustituido; la acilación por tratamiento con un cloruro de ácido  $R_5\text{COCl}$  en presencia de una base como trietilamina para dar un compuesto I donde  $R_1 = -COR_5$ ; la nitración mediante tratamiento con un reactivo de nitración adecuado como  $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ .

Otras transformaciones entre sustituyentes  $R_1$  y/o  $R_2$  incluyen: la transformación de un halógeno en una variedad de sustituyentes por tratamiento con una base como butil litio para dar un anión que reaccionará con reactivos electrófilos adecuados como los descritos anteriormente; la reducción de un grupo nitro, por ejemplo por hidrogenación en presencia de un catalizador adecuado como Pd/C para dar un grupo amino; el tratamiento de un grupo amino con un agente alquilante adecuado para dar un grupo  $-\text{NR}_5\text{R}_6$  o con un ácido  $\text{R}_7\text{COOH}$ , un cloruro de ácido  $\text{R}_7\text{COCl}$  ó un anhídrido  $(\text{R}_7\text{CO})_2\text{O}$  en las condiciones habituales para dar un grupo  $-\text{NR}_5\text{COR}_7$ ; la transformación de un grupo hidroxilo en un éter por tratamiento con un agente alquilante en presencia de una base o bien por reacción por ejemplo con un

alcohol en presencia de un agente deshidratante; la hidrólisis de un grupo éter en medio ácido o básico para dar un grupo hidroxilo; la transformación de un grupo hidroxilo en un átomo de halógeno, por ejemplo cloro, mediante tratamiento con un agente halogenante como por ejemplo  $\text{POCl}_3$ ; la

5 transformación de un grupo hidroxialquilo en un grupo haloalquilo por tratamiento con un agente halogenante como el DAST; la transformación de un átomo de halógeno, por ejemplo cloro, en un grupo alcoxi ó  $-\text{NR}_5\text{R}_6$  por tratamiento con un alcohol en presencia de una base o con una amina  $\text{HNR}_5\text{R}_6$ ; la transformación de un átomo de halógeno, por ejemplo cloro, en

10 un átomo de hidrógeno por hidrogenación en presencia de un catalizador como  $\text{Pd/C}$  en el seno de un disolvente adecuado como un alcohol; la hidrólisis de un grupo éster en las condiciones habituales, por ejemplo por tratamiento con una base, para dar un grupo carboxi, el cual puede eliminarse por descarboxilación mediante tratamiento con un ácido como  $\text{H}_2\text{SO}_4$  a reflujo;

15 la reducción de un grupo éster a un grupo hidroxialquilo por tratamiento con un agente reductor adecuado como el DIBAL.

Asimismo, pueden prepararse nuevos compuestos de fórmula I mediante transformaciones entre los sustituyentes de los grupos  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_4$ . Como ejemplos de estas transformaciones podemos citar las siguientes: la reducción

20 de un grupo nitro, por ejemplo por hidrogenación en presencia de un catalizador adecuado como  $\text{Pd/C}$ , para dar un grupo amino; la reacción de un grupo amino con un haluro de sulfonilo ( $\text{HalSO}_2\text{R}_7$ ) para dar la correspondiente sulfonamida ( $-\text{NR}_5\text{SO}_2\text{R}_7$ ); la alquilación de grupo amino por tratamiento por ejemplo con un agente alquilante adecuado; la hidrogenólisis

25 de una mono- o di-bencilamina por hidrogenación en presencia de un catalizador adecuado como  $\text{Pd/C}$ , para dar la correspondiente amina; la transformación de un átomo de hidrógeno en un haluro de sulfonilo, por ejemplo cloruro de sulfonilo ( $-\text{SO}_2\text{Cl}$ ), por tratamiento con un ácido halosulfónico, por ejemplo ácido clorosulfónico, y posterior reacción del grupo

30 halosulfonilo resultante con una amina ( $\text{NHR}_5\text{R}_8$ ) para dar la correspondiente sulfonamida ( $-\text{SO}_2\text{NR}_5\text{R}_8$ ); la transformación de un grupo amino en un haluro de sulfonilo ( $-\text{SO}_2\text{Hal}$ ), por tratamiento con  $\text{SO}_2$  en presencia de  $\text{CuCl}_2$ , el cual

se transforma en una sulfonamida ( $-\text{SO}_2\text{NR}_5\text{R}_8$ ) por tratamiento con la correspondiente amina  $\text{NHR}_5\text{R}_8$ .

Este tipo de reacciones están ampliamente descritas en la literatura y se llevan a cabo en las condiciones standard utilizadas en química orgánica para este tipo de transformaciones. Algunas se hallan ilustradas en los ejemplos.

Todas estas reacciones de interconversión entre sustituyentes pueden realizarse tanto sobre los compuestos finales como sobre cualquiera de sus intermedios de síntesis.

Las sales de los compuestos de fórmula I pueden prepararse mediante métodos convencionales por tratamiento por ejemplo con un ácido como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido oxálico o ácido metansulfónico.

Como se ha mencionado anteriormente, los compuestos de la presente invención actúan inhibiendo el enzima ciclooxigenasa-2 (COX-2). Por ello, son útiles para el tratamiento o prevención de la inflamación, dolor y fiebre asociados a un amplio espectro de enfermedades o patologías, que incluyen: fiebre reumática; síntomas asociados a la gripe u otras infecciones víricas; resfriado común; dolores lumbares y cervicales; dismenorrea; dolor de cabeza; dolor de muelas; miositis; neuralgia; sinovitis; artritis, incluyendo artritis reumatoidea; enfermedades degenerativas de las articulaciones, incluyendo osteoartritis; gota y espondilitis anquilosante; bursitis; enfermedades inflamatorias de la piel, incluyendo psoriasis, eczema, quemaduras y dermatitis; esguinces, torceduras y otras lesiones similares, como las producidas durante la práctica deportiva; y heridas resultantes de intervenciones quirúrgicas o dentales.

Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles también en el tratamiento de otras patologías mediadas por la COX-2. Por ejemplo, los compuestos de fórmula I pueden inhibir la proliferación celular y podrían ser útiles por tanto en el tratamiento o prevención de ciertos tipos de cáncer, como el cáncer de colon. Los compuestos de la presente invención también pueden inhibir la contracción de la musculatura lisa inducida por prostanoïdes y así podrían ser útiles en el tratamiento de la dismenorrea, parto prematuro, asma

y bronquitis. Otras aplicaciones de los compuestos de fórmula I incluyen el tratamiento o prevención de infartos cerebrales, epilepsia, y enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer y la demencia.

Asimismo, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse para tratar la inflamación en enfermedades como enfermedades vasculares, migraña, periarteritis nudosa, tiroiditis, anemia aplásica, enfermedad de Hodgkin, esclerodermia, diabetes de tipo I, miastenia gravis, sarcoidosis, síndrome nefrótico, síndrome de Behçet, polimiositis, hipersensibilidad, conjuntivitis, gingivitis e isquemia miocárdica.

Debido a su selectividad por la ciclooxigenasa-2, los compuestos de la presente invención son útiles como alternativa a los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), especialmente en aquellos casos en que los AINEs puedan estar contraindicados.

De acuerdo con la actividad de los productos aquí descritos, la presente invención se refiere también a composiciones que contienen un compuesto de la presente invención, junto con un excipiente u otros agentes auxiliares en caso necesario. Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados en forma de cualquier formulación farmacéutica, la naturaleza de la cual, como es bien sabido, dependerá de la vía de administración y de la naturaleza de la patología a tratar.

De acuerdo con la presente invención, las composiciones sólidas para la administración oral incluyen comprimidos, polvos para suspensiones extemporáneas, granulados y cápsulas. En los comprimidos, el principio activo se mezcla al menos con un diluyente inerte tal como lactosa, almidón, manitol, celulosa microcristalina o fosfato cálcico; con un agente aglutinante como por ejemplo almidón, gelatina, celulosa microcristalina o polivinilpirrolidona; y con un agente lubricante, como por ejemplo estearato magnésico, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden ser recubiertos mediante técnicas conocidas con el objeto de retrasar su desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y así conseguir una acción sostenida durante un mayor período de tiempo. Recubrimientos gástricos o entéricos pueden ser realizados con azúcar, gelatina, hidroxipropilcelulosa, resinas

acrílicas, etc. Comprimidos de liberación sostenida podrían también ser obtenidos utilizando un excipiente que produzca osmosis regresiva, tal como sucede con los polímeros del ácido galacturónico. Pueden también presentarse preparados para uso oral como cápsulas duras de material absorbible, como por ejemplo de gelatina, en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte y agentes lubricantes, o materiales pastosos, como glicéridos saturados etoxilados, que podrían también presentar liberación controlada. También es posible la realización de cápsulas de gelatina blanda, en las que el principio activo se mezcla con agua o con medio oleoso, por ejemplo aceite de coco, parafina líquida, o aceite de oliva.

Se pueden obtener polvos y granulados para la preparación de suspensiones mediante la adición de agua, mezclando el principio activo con agentes dispersantes o humectantes; suspensantes, como la carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidina, goma tragacanto, goma xantan, goma arábiga, y uno o más conservantes, como el *p*-hidroxibenzoato de metilo o de propilo. También pueden añadirse otros excipientes, por ejemplo edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

Como formas líquidas para la administración oral se pueden incluir emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires que contienen diluyentes inertes comúnmente utilizados, tales como agua destilada, etanol, sorbitol, glicerol o propilenglicoles. Dichas composiciones pueden también contener coadyuvantes como agentes humectantes, suspensantes, edulcorantes, aromatizantes, conservantes y reguladores de pH.

Preparaciones inyectables, de acuerdo con la presente invención, para la administración parenteral, comprenden soluciones estériles acuosas o no acuosas, suspensiones o emulsiones, en un solvente o diluyente no tóxico adecuado. Ejemplos de solventes acuosos o medios suspensantes son el agua destilada para inyección, la solución Ringer y la solución isotónica de cloruro sódico. Como solventes no acuosos o medios suspensantes se pueden utilizar el propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales como el aceite de oliva, o alcoholes como el etanol. Estas composiciones pueden también contener

coadyuvantes, como humectantes, conservantes, emulsionantes y dispersantes. Podrían ser esterilizadas por cualquiera de los métodos conocidos o preparadas como composiciones sólidas estériles que serán disueltas en agua o cualquier otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de su uso. También es posible partir de materias primas estériles y mantenerlas en estas condiciones durante todo el proceso de fabricación.

A continuación se citan algunos ejemplos de formulaciones representativas para comprimidos, cápsulas y preparaciones inyectables. Pueden ser preparados mediante procedimientos convencionales y son útiles para inhibir la ciclooxigenasa-2.

### Comprimidos

	Compuesto de fórmula I	100	mg
	Fosfato cálcico dibásico	125	mg
15	Almidón glicolato sódico	10	mg
	Talco	12.5	mg
	Estearato magnésico	2.5	mg
	-----		
		250.0	mg

20

### Cápsulas de gelatina dura

	Compuesto de fórmula I	100	mg
	Lactosa	197	mg
	Estearato magnésico	3	mg
25	-----		
		300	mg

### Inyectable

	Compuesto de fórmula I	100	mg
30	Alcohol bencílico	0.05	mL
	Propilénglicol	1	mL
	Agua c.s.p.	5	mL



La actividad de los compuestos de la presente invención se puede determinar utilizando los siguientes tests:

5 Inhibición de la actividad ciclooxigenasa-1 (COX-1) y ciclooxigenasa-2 (COX-2) en sangre humana

Se utiliza sangre humana heparinizada procedente de voluntarios sanos que no hayan consumido antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) una semana antes, ni alcohol ni xantinas 24 h antes de la extracción. La sangre se separa en dos grupos; uno de ellos se utilizará para determinar la actividad  
10 COX-1 y el otro para la COX-2. En cada caso el protocolo a seguir será diferente.

Para la COX-1 se utilizan tubos de 12 mL. En cada uno de ellos se pipetea 5 µL del compuesto a ensayar (solución en DMSO; por duplicado) más dos tubos para los blancos y dos para los controles en los que se pipetea 5 µL de DMSO. A continuación, se añade a cada tubo 1 mL de sangre y se agitan. Los  
15 tubos se ponen en un baño termostatzado a 37 °C durante 5 h. A continuación, se añade a cada tubo, excepto a los blancos, 5 µL de ionóforo A23187 5 mM y se incuban 30 min más a 37 °C. Transcurrido este tiempo, se coloca los tubos en hielo y se les añade 100 µL de una solución 100 mM de EGTA para parar la reacción. A cada uno se le añade 2.5 mL de metanol para alcanzar una  
20 concentración final del 70%. Los tubos se agitan y se congelan a -70 °C hasta su uso. Para determinar la actividad COX-1 se miden los niveles de tromboxano B<sub>2</sub> en las muestras. La sangre se descongela y se centrifuga a 2000 g durante 10 min a 4 °C. Del sobrenadante se toma 1 mL que se evapora en nitrógeno hasta su completa sequedad. El precipitado resultante se redisuelve en 1 mL de suero  
25 fisiológico y los niveles de tromboxano B<sub>2</sub> en estas muestras se determinan mediante un kit (Kit Thromboxane B<sub>2</sub>, Biotrak EIA system RPN220 Amershan), siguiendo las instrucciones del fabricante.

Para la COX-2 se preparan tubos de 3 mL por duplicado con 5 µL del compuesto a ensayar (solución en DMSO) y 5 µL de vehículo en el caso de los  
30 blancos y de los controles. En cada uno de ellos se pipetea además 5 µL de una solución en DMSO de concentración 2 mg/mL de aspirina (para inhibir la

actividad COX-1). En todos los tubos excepto en los blancos se pipetea 5  $\mu$ L de LPS (para inducir la actividad COX-2). Por último, se añade a cada tubo 1 mL de la sangre heparinizada, se agitan y se colocan en un baño termostatzado a 37 °C durante 24 h. A continuación, se centrifugan a 2000 g durante 10 min a 4 °C, se recoge el plasma resultante y se congela a -70 °C hasta su uso. Para determinar la actividad COX-2 se miden los niveles de prostaglandina E<sub>2</sub> en las muestras. Se descongela el plasma congelado a -70°C y se determina los niveles de prostaglandina E<sub>2</sub> en estas muestras mediante un kit (Kit Prostaglandin E<sub>2</sub>, Biotrak EIA system RPN222 Amershan), siguiendo las instrucciones del fabricante.

Los resultados obtenidos con compuestos representativos de la presente invención se muestran en la siguiente tabla, donde se recoge el % de inhibición de la actividad COX-1 y COX-2 a una concentración 10  $\mu$ M de compuesto ensayado.

15

	Compuesto (n° ejemplo)	% inhibición a 10 $\mu$ M	
		COX-1	COX-2
	2	9.6	63.4
	3	8.3	86.5
20	4	37.8	100
	5	33.8	100

Los siguientes ejemplos ilustran, pero no limitan, el ámbito de la presente invención:

25

#### Ejemplo de referencia 1

##### 4-Metilsulfonilbenzaldehido

En un matraz se introducen 5 g (33 mmol) de 4-metilsulfanilbenzaldehido y se disuelven en 132 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se enfría a 0 °C y se añaden 20.61 g (66 mmol) de ácido *m*-cloroperbenzoico. La mezcla se agita durante 3 h a temperatura ambiente y se vierte sobre CHCl<sub>3</sub>. Se lava con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se elimina el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía sobre sílica-gel, usando como

30

eluyente mezclas de AcOEt-hexano de polaridad creciente. Se obtiene el compuesto titular del ejemplo en forma de un sólido blanco (3.96 g, 65 %).

P. f.: 157-159 °C;  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  TMS): 3.10 (s, 3 H), 8.09 (m, 4 H), 10.14 (s, 1 H).

5

### Ejemplo de referencia 2

#### 4-Metilsulfonilanilina

Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo de referencia 1, pero partiendo de 4-metilsulfanilanilina, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en forma de un sólido blanco (rto: 68 %).

10 P. f.: 134 °C;  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  TMS): 2.97 (s, 3 H), 4.04 (s, 2 H), 6.66 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.56 (d, J = 9 Hz, 2 H).

### Ejemplo de referencia 3

#### N-(4-Metilsulfonilbenziliden)-4-fluoroanilina

15 Una mezcla de 2 g (11 mmol) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 1, 1.03 mL (11 mmol) de 4-fluoroanilina y 55 mL de benceno se calienta a reflujo en un Dean-Stark durante 24 h. Se elimina el disolvente y el residuo se recrystaliza de  $\text{Et}_2\text{O}$  para dar el compuesto titular del ejemplo en forma de un sólido blanco (2.67 g, 89 %).

20 P. f.: 147 °C;  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  TMS): 3.10 (s, 3 H), 7.11 (m, 2 H), 7.26 (m, 2 H), 8.10 (m, 4 H), 8.53 (s, 1 H).

### Ejemplo de referencia 4

#### N-(4-Fluorobenziliden)-4-metilsulfonilanilina

25 Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo de referencia 3, pero partiendo del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 2 y de 4-fluorobenzaldehído, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en forma de un sólido blanco (rto: 83 %).

P. f.: 142 °C;  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  TMS): 3.08 (s, 3 H), 7.20 (m, 2 H), 7.30 (m, 2 H), 7.98 (m, 4 H), 8.38 (s, 1 H).

### Ejemplo de referencia 5

30

#### N-(4-Metilsulfanilbenziliden)-4-fluoroanilina

Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo de referencia 3, pero utilizando 4-metilsulfanilbenzaldehído en lugar del

compuesto del ejemplo de referencia 1, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en forma de un sólido blanco (rto: 100 %).

P. f.: 93 °C; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ TMS): 2.54 (s, 3 H), 7.07 (m, 2 H), 7.20 (m, 2 H), 7.31 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.79 (d, J = 9 Hz, 2 H), 8.38 (s, 1 H).

5

### Ejemplo de referencia 6

#### N-(4-Fluorobenziliden)-4-metilsulfanilanilina

Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo de referencia 3, pero partiendo de 4-fluorobenzaldehído y de 4-metilsulfanilanilina, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en forma de un sólido blanco (rto: 100 %).

10

P. f.: 99-100 °C; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ TMS): 2.51 (s, 3 H), 7.16 (m, 4 H), 7.32 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.92 (m, 2 H), 8.43 (s, 1 H).

### Ejemplo de referencia 7

#### 5-(4-Fluorofenil)-1-(4-metilsulfanilfenil)imidazol

15

Una mezcla de 0.65 g (2.7 mmol) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 6, 0.78 g (4 mmol) de tosilmethylisocianuro, 0.74 g (5.3 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 19 mL de MeOH y 8.1 mL de dimetoxietano se calienta a reflujo durante 18 h. Se elimina el disolvente y el residuo se redissuelve en una mezcla CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/NaCl sat. y se separan las fases. La acuosa se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y las fases orgánicas juntas se secan sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentran, obteniéndose un crudo que se cromatografía sobre sílica-gel, usando como eluyente mezclas de AcOEt-hexano de polaridad creciente. Se obtiene el compuesto titular del ejemplo en forma de un sólido blanco (0.19 g, 25 %).

20

P. f.: 120-124 °C; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ TMS): 2.51 (s, 3 H), 6.97 (m, 2 H), 7.11 (m, 2 H), 7.07 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 7.24 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.69 (s, 1 H); Anal (C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>2</sub>S.0.25H<sub>2</sub>O) C, H, N, S.

25

### Ejemplo de referencia 8

#### 1-(4-Fluorofenil)-5-(4-metilsulfanilfenil)imidazol

Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo de referencia 7, pero partiendo del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 5, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en forma de un sólido blanco (rto: 16 %).

30

P. f.: 96-99 °C;  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  TMS): 2.46 (s, 3 H), 7.0-7.3 (m, 9 H), 7.67 (s, 1 H);  
 Anal ( $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{S}\cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ ) C, H, N, S.

### Ejemplo de referencia 9

#### N-(4-Metilbenziliden)-4-metilsulfonilanilina

5 Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo de referencia 3, pero partiendo del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 2 y de 4-metilbenzaldehído, se obtiene el compuesto titular del ejemplo (rto: 100 %).

P. f.: 172-175 °C;  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  TMS): 2.44 (s, 3 H), 3.07 (s, 3H), 7.3 (m, 4 H),  
 10 7.79 (d, J = 9Hz, 2H), 7.96 (d, J = 9Hz, 2H), 8.37 (s, 1H).

### Ejemplo de referencia 10

#### 4-(4-Fluorobenzilidenamino)bencenosulfonamida

15 Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo de referencia 3, pero partiendo de 4-aminobencenosulfonamida y de 4-fluorobenzaldehído, se obtiene el compuesto titular del ejemplo (rto: 25 %).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$  TMS): 7.25 (m, 2 H), 7.32 (d, J = 9Hz, 2H), 7.93 (d, J = 9Hz, 2H), 8.01 (m, 2H), 8.55 (s, 1H).

### Ejemplo 1

#### 5-(4-Fluorofenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)imidazol

#### 20 Método A:

Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo de referencia 7, pero partiendo del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 4, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en forma de un sólido blanco (rto: 86 %).

25 P. f.: 151-155 °C;  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  TMS): 3.10 (s, 3 H), 7.05 (m, 2 H), 7.13 (m, 2 H), 7.26 (s, 1 H), 7.36 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.75 (s, 1 H), 7.99 (d, J = 9 Hz, 2 H); Anal ( $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$ ) C, H, N, S.

#### Método B:

30 Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo de referencia 1, pero partiendo del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 7, se obtiene el compuesto titular del ejemplo.

**Ejemplo 2****1-(4-Fluorofenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)imidazol**Método A:

5 Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo de referencia 7, pero partiendo del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 3, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en forma de un sólido blanco (rto: 70 %).

P. f.: 133-134 °C; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ TMS): 3.05 (s, 3 H), 7.20 (m, 4 H), 7.31 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.41 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.83 (d, J = 9 Hz, 2 H); Anal (C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S) C, H, N, S.

Método B:

15 Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo de referencia 1, pero partiendo del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 8, se obtiene el compuesto titular del ejemplo.

15

**Ejemplo 3****5-(4-Fluorofenil)-4-metil-1-(4-metilsulfonilfenil)imidazol**

20 Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el método A del ejemplo 1, pero utilizando α-tosiletilisocianuro en lugar de tosilmetilisocianuro, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en forma de un sólido blanco (rto: 45 %).

P. f.: 143-143 °C; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ TMS): 2.31 (s, 3 H), 3.08 (s, 3 H), 7.05 (m, 4 H), 7.27 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.71 (s, 1 H), 7.93 (d, J = 9 Hz, 2 H); Anal (C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S.0.25H<sub>2</sub>O) C, H, N, S.

**Ejemplo 4**

25

**4-Cloro-5-(4-fluorofenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)imidazol**

Una mezcla de 0.21 g (0.66 mmol) del compuesto obtenido en el ejemplo 1, 0.089 g (0.66 mmol) de N-clorosuccinimida, 0.011 g (0.046 mmol) de peróxido de benzoilo, 4 mL de CCl<sub>4</sub> y 1 mL de CHCl<sub>3</sub> se calienta a reflujo durante 7 h. Se elimina el disolvente y el residuo se cromatografía sobre sílica-gel, usando como eluyente mezclas de AcOEt-hexano de polaridad creciente. Se obtiene el compuesto titular del ejemplo en forma de un sólido blanco (0.16 g, 70 %).

P. f.: 167 °C;  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  TMS): 3.13 (s, 3 H), 7.12 (m, 2 H), 7.20 (m, 2 H), 7.32 (d,  $J = 9$  Hz, 2 H), 7.71 (s, 1 H), 8.02 (d,  $J = 9$  Hz, 2 H); Anal ( $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClFN}_2\text{O}_2\text{S}$ ) C, H, N, S.

### Ejemplo 5

#### 5 4-Bromo-5-(4-fluorofenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)imidazol

Sobre una solución de 0.21 g (0.66 mmol) del compuesto obtenido en el ejemplo 1 en 16 mL de  $\text{CHCl}_3$  se añade gota a gota una solución de 0.051 mL (1 mmol) de  $\text{Br}_2$  en 16 mL de  $\text{CHCl}_3$  y se agita durante 15 min. Se obtiene una suspensión que se disuelve añadiendo  $\text{CHCl}_3$  y se lava con  $\text{NaOH}$  1N y  $\text{H}_2\text{O}$ . Se  
10 seca sobre  $\text{MgSO}_4$  y se elimina el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía sobre sílica-gel, usando como eluyente mezclas de  $\text{AcOEt}$ -hexano de polaridad creciente. Se obtiene el compuesto titular del ejemplo en forma de un sólido blanco (0.11 g, 41 %).

P. f.: 148 °C;  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  TMS): 3.08 (s, 3 H), 7.06 (m, 2 H), 7.20 (m, 2 H),  
15 7.30 (d,  $J = 9$  Hz, 2 H), 7.71 (s, 1 H), 8.97 (d,  $J = 9$  Hz, 2 H); Anal ( $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{BrFN}_2\text{O}_2\text{S}$ ) C, H, N, S.

### Ejemplo 6

#### 4-Etil-5-(4-fluorofenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)imidazol

Seguendo un procedimiento análogo al descrito en el método A del  
20 ejemplo 1, pero utilizando  $\alpha$ -tosilpropilisocianuro en lugar de tosilmetilisocianuro, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en forma de un sólido blanco (rto: 29 %).

P. f.: 168-169 °C;  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  TMS): 1.31 (t,  $J = 7$  Hz, 3 H), 2.66 (q,  $J = 7$  Hz, 2 H), 3.08 (s, 3 H), 7.06 (m, 4 H), 7.30 (d,  $J = 9$  Hz, 2 H), 7.90 (s, 1 H), 7.94 (d,  $J = 9$  Hz,  
25 2 H); Anal ( $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ ) C, H, N, S.

### Ejemplo 7

#### 4-Alil-5-(4-fluorofenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)imidazol

Seguendo un procedimiento análogo al descrito en el método A del  
ejemplo 1, pero utilizando  $\alpha$ -tosil-3-butenilisocianuro en lugar de  
30 tosilmetilisocianuro, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en forma de un sólido blanco (rto: 30 %).

P. f.: 114-115 °C; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ TMS): 3.07 (s, 3 H), 3.37 (d, J = 7 Hz, 2 H), 5.12 (m, 2 H), 6.07 (m, 1 H), 7.08 (m, 4 H), 7.27 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.79 (s, 1 H), 7.93 (d, J = 9 Hz, 2 H); Anal (C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S.0.25H<sub>2</sub>O) C, H, N, S.

### Ejemplo 8

#### 5                    4-Cloro-1-(4-fluorofenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)imidazol

Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 4, pero partiendo del compuesto obtenido en el ejemplo 2, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en forma de un sólido blanco (rto: 82 %).

10                    P. f.: 111 °C; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ TMS): 2.77 (s, 4 H, succinimida), 3.07 (s, 3 H), 7.14 (m, 4 H), 7.39 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.64 (s, 1 H), 7.88 (d, J = 9 Hz, 2 H); Anal (C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>ClFN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S.C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>NO<sub>2</sub>) C, H, N, S.

### Ejemplo 9

#### 4-Bromo-1-(4-fluorofenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)imidazol

15                    Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 4, pero partiendo del compuesto obtenido en el ejemplo 2 y utilizando N-bromosuccinimida en lugar de N-clorosuccinimida, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en forma de un sólido blanco (rto: 48 %).

20                    P. f.: 187-189 °C; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ TMS): 2.77 (s, 4 H, succinimida), 3.08 (s, 3 H), 7.11 (m, 4 H), 7.42 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.68 (s, 1 H), 7.89 (d, J = 9 Hz, 2 H); Anal (C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>BrFN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S.C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>NO<sub>2</sub>) C, H, N, S.

### Ejemplo 10

#### 2,4-Dicloro-5-(4-fluorofenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)imidazol

25                    Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 4, pero utilizando 2 equivalentes de N-clorosuccinimida en lugar de 1, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en forma de un sólido blanco (rto: 53 %).

P. f.: 194 °C; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ TMS): 3.11 (s, 3 H), 7.00 (m, 2 H), 7.12 (m, 2 H), 7.37 (d, J = 9 Hz, 2 H), 8.01 (d, J = 9 Hz, 2 H); Anal (C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S) C, H, N, S.

### Ejemplo 11

#### 2-Benzoil-5-(4-fluorofenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)imidazol

30                    Sobre una solución de 0.2 g (0.63 mmol) del producto obtenido en el ejemplo 1 y 0.14 g (1.4 mmol) de NEt<sub>3</sub> en 1 mL de CH<sub>3</sub>CN se añade, a 0 °C, 0.19 g (1.4 mmol) de cloruro de benzoilo y se agita durante 2 h a temperatura

ambiente. Se añade Et<sub>2</sub>O y H<sub>2</sub>O y se separan las fases. La fase acuosa se extrae con AcOEt y las fases orgánicas juntas se secan sobre MgSO<sub>4</sub>. Se elimina el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía sobre sílica-gel, usando como eluyente mezclas de AcOEt-hexano de polaridad creciente para dar el compuesto titular del ejemplo, en forma de un sólido blanco (0.022 g, 12 %).

P. f.: 225-227 °C; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ TMS): 3.12 (s, 3 H), 7.05 (m, 4 H), 7.5 (m, 6 H), 8.00 (d, J = 9 Hz, 2 H), 8.26 (d, J = 9 Hz, 2 H); Anal (C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S.0.75H<sub>2</sub>O) C, H, N, S.

10

### Ejemplo 12

#### 2,4-Dicloro-1-(4-fluorofenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)imidazol

Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 8, pero utilizando 2 equivalentes de N-clorosuccinimida en lugar de 1, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en forma de un sólido blanco (rto: 53 %).

15 P. f.: 211-212 °C; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ TMS): 3.05 (s, 3 H), 7.12 (m, 4 H), 7.37 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.85 (d, J = 9 Hz, 2 H); Anal (C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S) C, H, N, S.

### Ejemplo 13

#### 2-Benzoil-1-(4-fluorofenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)imidazol

20 Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 11, pero partiendo del producto obtenido en el ejemplo 2, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en forma de un sólido blanco (rto: 53 %).

P. f.: 224-227 °C; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ TMS): 3.03 (s, 3 H), 7.11 (m, 2 H), 7.24 (m, 2 H), 7.34 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.54 (m, 4 H), 7.85 (d, J = 9 Hz, 2 H), 8.25 (d, J = 9 Hz, 2 H); Anal (C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S.H<sub>2</sub>O) C, H, N, S.

25

### Ejemplo 14

#### 5-(4-Metilfenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)imidazol

30 Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo de referencia 7, pero partiendo del producto obtenido en el ejemplo de referencia 9, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en forma de un sólido blanco (rto: 81 %).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ TMS): 2.35 (s, 3H), 3.10 (s, 3 H), 7.01 (d, J = 8Hz, 2 H), 7.11 (d, J = 8Hz, 2H), 7.26 (s, 1 H), 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.6 Hz, 2H).

### Ejemplo 15

#### 5 4-[5-(4-Fluorofenil)imidazol-1-il]bencenosulfonamida

Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo de referencia 7, pero partiendo del producto obtenido en el ejemplo de referencia 10, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en forma de un sólido blanco (rto: 50 %).

10 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD δ TMS): 7.01 (m, 2 H), 7.11 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.6 Hz, 2H).

### Ejemplo 16

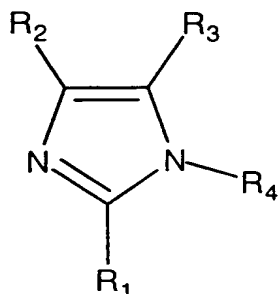
#### 4-Cloro-5-(4-metilfenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)imidazol

15 Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 4, pero partiendo del compuesto obtenido en el ejemplo 14, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en forma de un sólido blanco (rto: 90%).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ TMS): 2.36 (s, 3H), 3.08 (s, 3 H), 7.07 (d, J = 8.1Hz, 2 H), 7.16 (d, J = 8.1Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.6 Hz, 2H).

## REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula general I:



I

donde:

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan independientemente hidrógeno, C<sub>1-8</sub> alquilo, C<sub>2-8</sub> alquenilo, C<sub>2-8</sub> alquinilo, halógeno, C<sub>1-8</sub> haloalquilo, ciano, nitro, R<sub>5</sub>OC<sub>0-8</sub> alquilo, R<sub>5</sub>SC<sub>0-8</sub> alquilo, -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -NR<sub>5</sub>COR<sub>7</sub>, -COR<sub>5</sub>, -COOR<sub>5</sub> ó arilC<sub>1-8</sub> alquilo

(donde el grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos elegidos de entre C<sub>1-8</sub> alquilo, halógeno, C<sub>1-8</sub> haloalquilo, ciano, nitro, R<sub>5</sub>OC<sub>0-8</sub> alquilo, R<sub>5</sub>SC<sub>0-8</sub> alquilo, -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -NR<sub>5</sub>COR<sub>7</sub>, -COR<sub>5</sub>, ó -COOR<sub>5</sub>);

uno de R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> representa arilo o heteroarilo sustituido por un grupo -SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub> ó -SO<sub>2</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>8</sub>, y el otro representa arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido

por uno o más grupos elegidos independientemente de entre halógeno, C<sub>1-8</sub> alquilo, C<sub>1-8</sub> haloalquilo, R<sub>5</sub>OC<sub>0-8</sub> alquilo, R<sub>5</sub>SC<sub>0-8</sub> alquilo, ciano, nitro, -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -NR<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>8</sub>, ó -CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>;

R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> representan independientemente hidrógeno, C<sub>1-8</sub> alquilo, o arilC<sub>0-8</sub> alquilo (donde el grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos elegidos de entre C<sub>1-8</sub> alquilo, halógeno, C<sub>1-8</sub> haloalquilo, ciano, nitro, R<sub>5</sub>OC<sub>0-8</sub> alquilo, R<sub>5</sub>SC<sub>0-8</sub> alquilo, -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -NR<sub>5</sub>COR<sub>7</sub>, -COR<sub>5</sub>, ó -COOR<sub>5</sub>);

R<sub>7</sub> representa C<sub>1-8</sub> alquilo ó C<sub>1-8</sub> haloalquilo;

R<sub>8</sub> representa hidrógeno, C<sub>1-8</sub> alquilo, arilC<sub>1-8</sub> alquilo (donde el grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos elegidos de entre

C<sub>1-8</sub> alquilo, halógeno, C<sub>1-8</sub> haloalquilo, ciano, nitro, R<sub>5</sub>OC<sub>0-8</sub> alquilo, R<sub>5</sub>SC<sub>0-8</sub> alquilo, -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -NR<sub>5</sub>COR<sub>7</sub>, -COR<sub>5</sub>, ó -COOR<sub>5</sub>), -COR<sub>9</sub> ó -COOR<sub>9</sub>;

R<sub>9</sub> representa C<sub>1-8</sub> alquilo;

arilo en las definiciones anteriores representa fenilo o naftilo; y

heteroarilo en las definiciones anteriores representa piridina, pirazina, pirimidina ó piridazina, que pueden estar opcionalmente fusionadas a un

5 anillo de benceno;

y sus sales y solvatos.

2.- Un compuesto según la reivindicación 1 en donde uno de R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> representa arilo o heteroarilo sustituido por un grupo -SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub> ó -SO<sub>2</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>8</sub> y el otro representa arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido por uno más

10 grupos elegidos independientemente de entre halógeno, C<sub>1-8</sub> alquilo o C<sub>1-8</sub> haloalquilo.

3.- Un compuesto según la reivindicación 1 en donde uno de R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> representa fenilo sustituido por un grupo -SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub> ó -SO<sub>2</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>8</sub> y el otro representa fenilo sustituido por uno o más grupos elegidos

15 independientemente de entre halógeno, C<sub>1-8</sub> alquilo ó C<sub>1-8</sub> haloalquilo.

4.- Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de entre:

5-(4-fluorofenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)imidazol;

1-(4-fluorofenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)imidazol;

5-(4-fluorofenil)-4-metil-1-(4-metilsulfonilfenil)imidazol;

20 4-cloro-5-(4-fluorofenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)imidazol;

4-bromo-5-(4-fluorofenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)imidazol;

4-etil-5-(4-fluorofenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)imidazol;

4-alil-5-(4-fluorofenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)imidazol;

4-cloro-1-(4-fluorofenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)imidazol;

25 4-bromo-1-(4-fluorofenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)imidazol;

2,4-dicloro-5-(4-fluorofenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)imidazol;

2-benzoil-5-(4-fluorofenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)imidazol;

2,4-dicloro-1-(4-fluorofenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)imidazol;

2-benzoil-1-(4-fluorofenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)imidazol;

30 5-(4-metilfenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)imidazol;

4-[5-(4-fluorofenil)imidazol-1-il]bencenosulfonamida;

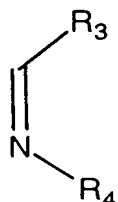
4-cloro-5-(4-metilfenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)imidazol;

o una sal o solvato del mismo.

5.- Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 caracterizado porque comprende:

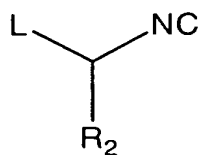
(a) cuando en un compuesto de fórmula I  $R_1$  representa hidrógeno, hacer

5 reaccionar una imina de fórmula II



II

donde  $R_3$  y  $R_4$  tienen el significado descrito en la reivindicación 1, con un isocianuro de fórmula III



III

10

donde  $R_2$  tiene el significado descrito en la reivindicación 1 y L representa un buen grupo saliente como un grupo tosilo o 1H-benzotriazol-1-ilo; ó

(b) cuando en un compuesto de fórmula I uno de  $R_3$  o  $R_4$  representa arilo o heteroarilo sustituido por un grupo  $-SO_2R_7$ , oxidar el correspondiente tioéter

15 VI, es decir un compuesto análogo a I pero con un grupo  $-SR_7$  en lugar de  $-SO_2R_7$  con un agente oxidante adecuado; o

(c) cuando en un compuesto de fórmula I uno de  $R_3$  o  $R_4$  representa arilo o heteroarilo sustituido por un grupo  $-SO_2NR_5R_8$ , hacer reaccionar el

correspondiente compuesto análogo a I pero con un grupo  $-SO_2Na$  en lugar de  $-SO_2NR_5R_8$  con ácido hidroxilamino-O-sulfónico para dar un grupo

20  $-SO_2NH_2$  o bien con cloruro de tionilo seguido de reacción con una amina  $HNR_5R_8$  para dar un grupo  $-SO_2NR_5R_8$ ; ó

(d) cuando en un compuesto de fórmula I uno de  $R_3$  o  $R_4$  representa arilo o

heteroarilo sustituido por un grupo  $-\text{SO}_2\text{NR}_5\text{R}_8$ , hacer reaccionar el correspondiente compuesto análogo a I pero con un grupo  $-\text{SO}_2\text{Cl}$  en lugar de  $-\text{SO}_2\text{NR}_5\text{R}_8$  con una amina  $\text{HNR}_5\text{R}_8$ ; ó

(e) transformar, en una o varias etapas, un compuesto de fórmula I en otro compuesto de fórmula I; y

(f) si se desea, después de las etapas anteriores, hacer reaccionar un compuesto de fórmula I con un ácido para dar la correspondiente sal de adición.

6.- Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo mezclado con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

7.- El uso de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en la manufactura de un medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedades mediadas por la ciclooxygenasa.

8.- El uso de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en la manufactura de un medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedades mediadas por la ciclooxygenasa-2.

9.- El uso de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de la inflamación, dolor y fiebre.

10.- El uso de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en la manufactura de un medicamento para inhibir la contracción de la musculatura lisa inducida por prostanoides.

11.- El uso de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en la manufactura de un medicamento para el tratamiento o prevención del cáncer de colon.

12.- El uso de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en la manufactura de un medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedades

neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer y la demencia.

Barcelona para Madrid,

*[Handwritten signature]*  
Secretaría  
General de la Presidencia

10 de mayo de 2014

0

5

5

5

